

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**  
10 **DE 100 28 621 A 1**

51 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 9/30**  
A 61 K 9/56

21 Aktenzeichen: 100 28 621.6  
22 Anmeldetag: 9. 6. 2000  
43 Offenlegungstag: 13. 12. 2001

DE 100 28 621 A 1

71 Anmelder:  
Pandalis, Georgios, Dr., 49219 Glandorf, DE

74 Vertreter:  
Grünecker, Kinkeldey, Stockmair & Schwanhäusser,  
80538 München

72 Erfinder:  
Pandalis, Georgios, Dr., 49219 Glandorf, DE;  
Daniels, Rolf, Prof. Dr., 38226 Salzgitter, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

54 Produkt aus einem Kern und mindestens einer Gummi arabicum enthaltenden Umhüllung

57 Die Erfindung betrifft ein Produkt aus einem Kern und mindestens einer Umhüllung, die Gummi arabicum enthält, beispielsweise eine Filmtablette, eine gefüllte Steckkapsel oder eine gefüllte Weichkapsel. Außerdem betrifft die Erfindung eine Steckkapsel-Leerhülle, die Gummi arabicum enthält.

DE 100 28 621 A 1

## Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Produkt aus einem Kern und mindestens einer Umhüllung. Die Erfindung betrifft ebenfalls eine Steckkapsel-Leerhülle.

[0002] Solche Produkte werden üblicherweise im Arzneimittel-, Nahrungsergänzungsmittel-, Nahrungsmittel- und Kosmetikbereich verwendet. In diesen Bereichen werden mit der Umhüllung von Kernen folgende Zwecke verfolgt:

- Modifizierung oder Steuerung der Wirkstoffabgabe, z. B. durch eine magensaftresistente und dünndarmlösliche Umhüllung;
- Bewahrung eines Wirkstoffs vor Inaktivierung durch Luftsauerstoff, Feuchtigkeit, Licht oder durch den Magensaft;
- Verhinderung von Irritationen, z. B. an der Magenschleimhaut;
- Verbesserung der Einnahme durch Maskierung von schlechtem Geruch und/oder schlechtem Geschmack;
- Erleichterung der Identifizierung; und/oder
- Vermeidung von Staubabrieb, vor allem bei stark wirksamen Stoffen.

[0003] Die in den genannten Bereichen verwendeten Produkte aus einem Kern und mindestens einer Umhüllung umfassen mit einem Film überzogene Granulate und Komprimat, beispielsweise Filmtabletten und Dragees, sowie Kapseln mit festen, flüssigen oder pastösen Füllungen. Bei den Kapseln wird üblicherweise zwischen Weichkapseln und Steckkapseln unterschieden.

[0004] Nach Bauer, Frömming, Führer, Pharmazeutische Technologie, 4. Auflage, 1993, S. 313-316, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, bestehen umhüllte Tabletten aus Kernen, die mit einer lückenlosen, gleichmäßigen Umhüllung bzw. Dragee- oder Filmtablettendecke überzogen sind. Magensaftresistent umhüllte Tabletten werden mit Filmbildnern umhüllt, die eine mindestens zweistündige Beständigkeit in saurem Magensaft gewährleisten. Im Darmsaft bzw. in einer entsprechenden Pufferlösung sollen sich diese Überzüge anschließend innerhalb von höchstens 60 Minuten auflösen.

[0005] Außer mit Zucker können Kerne auch mit Filmbildnern, die in der Regel Polymere sind, umhüllt werden. Die hierbei entstehenden umhüllten Produkte sind beispielsweise Film- oder Lacktabletten. Polymere werden in Form von Lösungen oder Dispersionen auf die Kerne aufgetragen. Nach dem Abtrocknen der Lösungsmittel bleiben die Polymere als zusammenhängende, gleichmäßige Filmhülle auf den Kernen zurück.

[0006] Die zur Umhüllung von festen Kernen verwendeten Polymere müssen physiologisch unbedenklich sein und ausreichende Filmbildungsqualitäten und bestimmte Löslichkeiten, insbesondere in physiologischen Flüssigkeiten, aufweisen. Zu den am häufigsten pharmazeutisch verwendeten Filmbildnern gehören Cellulose-Derivate, Poly(meth)acrylate, Vinylpolymere und Schellack, d. h. größtenteils halbsynthetische oder vollsynthetische Produkte.

[0007] Das Arzneibuch beschreibt Kapseln als feste Darreichungsform und unterscheidet zwischen Hart- und Weichgelatinekapseln sowie in Anlehnung an die Tablettenmonographie zwischen magensaftresistenten Kapseln und Kapseln mit modifizierter Wirkstoffabgabe. Die Hüllen von Kapseln bestehen aus Gelatine oder anderen Stoffen. Als Zusätze zu den Kapselhüllen sind die Weichmacher Glycerin und Sorbit vorgesehen. Ferner können noch oberflächenaktive Stoffe, Deckmittel, Konservierungsmittel, Süßstoffe,

Arzneimittelfarbstoffe und gegebenenfalls Geschmacks- und Geruchskorrigentien zugesetzt werden. Die Kapseln können unterschiedliche Formen und unterschiedliches Fassungsvermögen haben. Das Füllgut bzw. der Kapselinhalt kann fest, pastös oder flüssig sein und darf keinerlei Interaktionen mit den Kapselhüllen eingehen.

[0008] Hartgelatinekapseln werden auch Steckkapseln genannt, da sie aus zwei zusammensteckbaren Teilen bestehen, dem Kapselboden und der Kapselkappe. Sie werden als Leerkapseln hergestellt und bestehen praktisch aus reiner Gelatine. Hartgelatinekapseln sind normiert und decken die Füllvolumina von 0,13 bis 1,37 ml ab, können jedoch auch von dieser Norm abweichen.

[0009] Hartgelatinekapseln können mit verschiedenen Verschlussvorrichtungen versehen werden, um ein einwandfreies Verschließen der Kapsel sicherzustellen. Solche Kapselverschlüsse bestehen üblicherweise aus einem Vorverschluß und einer Hauptverriegelung.

[0010] Die Leerkapseln werden im allgemeinen mit eingestemtem Vorverschluß geliefert, damit sie zum Abfüllen leicht geöffnet werden können. Nach dem Abfüllen werden Kapselkappe und Kapselboden so weit zusammengeschoben, bis die Hauptverriegelung einrastet. Weitere Feinheiten an Hartgelatinekapseln sind beispielsweise das "Air-Vent"-System, sowie konische Gleitränder an Kapselböden oder unten leicht erweiterte Kapselkappen. Während das "Air-Vent"-System ein besseres Entweichen der Luft beim Schließen ermöglicht, sollen die Gleitränder oder Erweiterungen das Schlitten beim Zusammenschieben von Kapselboden und Kapselkappe nach dem Füllvorgang verhindern. Für eine rasche Entlüftung ist vor allem beim Abfüllen von Flüssigkeiten und Pasten zu sorgen. Bei den sehr paßgenauen Hartgelatinekapseln können durch rückfedernde Luftpolster Probleme dadurch entstehen, daß sich z. B. die Kapseln nicht fest schließen lassen und wieder öffnen. Beim Star-Lock®-Verschluß besteht die Hauptverriegelung nicht aus einer durchlaufenden Rille, sondern aus einzelnen kleinen Einbuchtungen (siehe Bauer, Frömming, Führer, Pharmazeutische Technologie, 4. Auflage, 1993, S. 324/325, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York).

[0011] Weichgelatinekapseln haben dickere Hüllen als Hartgelatinekapseln und enthalten in den Kapselhüllen üblicherweise zusätzlich noch Glycerin und/oder Sorbit als Weichmacher. Dies ist auch der Grund für die Namensgebung, denn Weichgelatinekapseln müssen weicher als Hartgelatinekapseln sein.

[0012] Weichgelatinekapselhüllen können auch Konservierungsmittel enthalten. Sollen Wirkstoffe aus Stabilitätsgründen vom Füllgut getrennt werden, können sie in die Kapselhülle eingearbeitet werden. Dies wird beispielsweise im Falle von Vitamin B<sub>12</sub> in Multivitamin-kapseln durchgeführt.

[0013] Weichgelatinekapseln gibt es in einer großen Formen- und Größenvielfalt. Die Größenangaben beziehen sich auf das amerikanische Hohlmaß "minim" und geben das Füllvolumen an (1 minim = 0,06 ml).

[0014] Die effektive Größe wird bei Weichgelatinekapseln nicht allein von der Größe der in die Formwalzen eingefrästen Formen bestimmt, sondern auch von der durch die Dosierpumpen in die Kapseln hineingepreßte Füllgutmenge. Deshalb können Weichgelatinekapseln, bezogen auf das Nennvolumen, etwas über- oder unterfüllt werden. Weichgelatinekapseln werden im Gegensatz zu Hartgelatinekapseln in einem Arbeitsgang geformt, gefüllt und verschlossen (siehe Bauer, Frömming, Führer, Pharmazeutische Technologie, 4. Auflage, 1993, S. 327/329, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York).

[0015] Gelatinekapseln und auch Gelatineüberzüge haben

den Nachteil, daß sie empfindlich auf Schwankungen der Luftfeuchtigkeit reagieren, d. h. sie erweichen bei zu hoher Luftfeuchtigkeit und werden bei zu geringer Luftfeuchtigkeit spröde. Zur Verbesserung der Haltbarkeit können Gelatinekapseln außerdem ein Konservierungsmittel enthalten. Insbesondere bedingt durch die Diskussion über BSE besteht außerdem ein Bedürfnis, Gelatine durch Produkte zu ersetzen, die nicht tierischen Ursprungs sind.

[0016] Die DE-A-197 28 249 betrifft ein Produkt aus einem Kern und mindestens einer Umhüllung, die ein Naturharz enthält, beispielsweise eine Filmtablette, eine gefüllte Steckkapsel oder eine gefüllte Weichkapsel. Außerdem wird eine Steckkapsel-Leerhülle beschrieben, die ein Naturharz enthält. Das Naturharz ist beispielsweise Resina mastix, Resina galbanum, Resina damar, Resina ammoniakum, Euphorbium, Sandarak oder eine Mischung davon. Diese Produkte weisen als solche und bei ihrer Herstellung jedoch einige Mängel auf. Ein Nachteil der verwendeten Naturharze ist in ihrem niedrigen Schmelzpunkt zu sehen. Die Produkte müssen entweder bei niedrigen Temperaturen, gegebenenfalls unter Kühlen, gelagert werden oder es müssen spezielle Zusammensetzungen für die Überzüge gewählt werden, die bei Temperaturen von mehr als 25°C nicht erweichen, da die Stabilität der Produkte sonst verschlechtert wird. Ferner werden zur Herstellung der Produkte meistens organische Lösungsmittel eingesetzt, deren Einsatz jedoch weitmöglichst vermieden werden soll. Die Löslichkeit in der Umhüllung enthaltenen Naturharze hängt in der Regel vom pH-Wert des umgebenden Mediums ab. Um eine rasche und gezielte Freisetzung der im Kern der Produkte enthaltenen Wirkstoffe zu gewährleisten, wäre es jedoch vorteilhaft, über Produkte zu verfügen, deren Umhüllung einen pH-Wert unabhängige Löslichkeit aufweist. Weiterhin weisen die Produkte der DE-A-197 28 249 eine mangelhafte Rutschigkeit auf, was das Schlucken dieser Produkte erschwert.

[0017] Ein weiteres Problem betrifft die Herstellung der Produkte der DE-A-197 28 249. Die verwendeten Naturharze besitzen eine hohe Klebkraft, was insbesondere im Herstellungsprozess von Kapseln zu einer Verklebung von Kapselwand und Kapselform und damit zu Problemen bei deren Trennung führt. Außerdem sind die Naturharz-Filme, insbesondere Mastix-Filme, die bei der Herstellung der Produkte der DE-A-197 28 249 unter Verwendung von Naturharz-Lösungen generiert werden, extrem schwer zu trocknen, da sich während des Trocknungsprozesses an der Oberfläche eine dünne Schicht ausbildet, welche das weitere Trocknen des Films erschwert.

[0018] Gummi arabicum bezeichnet die älteste bekannte Gummiart und ist das getrocknete Exsudat verschiedener Akazienarten, wie beispielsweise Akazia senegal, Akazia seyal, Akazia karooide und Akazia laeta. Die wichtigste ist die in den südlichen Nilregionen vorkommende Art Akazia senegal. Zur Gewinnung wird das nach Anritzen der Baumrinde ausgetretene, getrocknete Exsudat mehrere Wochen an der Luft gebleicht. Pro Baum und Ernte können so 0,9 bis 2 kg gewonnen werden. In natürlicher Form kommt Gummi arabicum als neutrales oder schwachsaures Kalium-, Calcium- oder Magnesiumsalz vor. Die Hauptbestandteile sind L-Arabinose, L-Rhamnose, D-Galactose und D-Glucuronsäure. Es handelt sich um ein verzweigtes Polysaccharid, dessen Hauptteile aus  $\beta$ -(1,3)-verzweigten D-Galactopyranose-Einheiten bestehen. Die mittlere Molmasse beträgt 300.000–1.200.000. Die molaren Verhältnisse der Einzelbausteine verschiedener Sorten von Akaziengummis, hängen dabei von der Akazienart ab, aus der der jeweilige Gummi gewonnen wird. Gummi arabicum ist zum Beispiel in Wasser, heißem Ethylenglykol, Glycerin und bis zu 60% wässrigem Ethanol löslich. Erhitzen über 90–95°C bewirkt

Abspaltung von L-Rhamnose-, L-Arabinose- und D-Galactose-haltigen Oligosacchariden. Verwendung findet Gummi arabicum z. B. in der Süßwarenindustrie zur Herstellung von Gummibonbons. In der Bundesrepublik Deutschland ist Gummi arabicum unter der Bezeichnung E414 für Lebensmittel in unbeschränkter Menge zugelassen. In der Pharma- und Kosmetikindustrie findet Gummi arabicum als Stabilisator für Emulsionen, Fixativ bei Haarfestiger und als Bindemittel für Tabletten Verwendung (siehe Römpp Chemielexikon, 9. Auflage, S. 1625–1626, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1990).

[0019] Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Produkt aus einem Kern und mindestens einer Umhüllung auf pflanzlicher Basis und Verfahren zu dessen Herstellung zur Verfügung zu stellen, welche die oben genannten Probleme beseitigen.

[0020] Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es, Steckkapsel-Leerhüllen auf pflanzlicher Basis und ein Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung zu stellen, welche die oben genannten Probleme überwinden.

[0021] Die erste Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Produkt aus einem Kern und mindestens einer Umhüllung, die Gummi arabicum enthält.

[0022] Der in der vorliegenden Erfindung verwendete Begriff "Umhüllung" bezieht sich auf jede Art von Überzügen, insbesondere auf Filmüberzüge, Steckkapseln und Weichkapseln.

[0023] Das Produkt aus einem Kern und mindestens einer Umhüllung, die Gummi arabicum enthält, kann eine weitere Umhüllung umfassen, welche ein Naturharz enthält. In einem solchen erfindungsgemäßen Produkt mit mehreren Umhüllungen kann sowohl eine Umhüllung, die Gummi arabicum enthält, als auch eine Umhüllung, die ein Naturharz enthält, als äußerste Umhüllung vorliegen. Ebenso kann in dem Produkt mit mehreren Umhüllungen sowohl eine Umhüllung, die Gummi arabicum enthält, als auch eine Umhüllung, die ein Naturharz enthält, als innere, an den Kern grenzende Umhüllung vorliegen. Der jeweils bevorzugte schalenförmige Aufbau des Produkts hängt von den jeweiligen Anforderungen an das erfindungsgemäße Produkt und/oder von den Bedingungen für das Herstellungsverfahren ab.

[0024] Es ist bevorzugt, dass die Gummi arabicum enthaltende Umhüllung des erfindungsgemäßen Produkts keine Gelatine enthält. Weiterhin ist es bevorzugt, dass das erfindungsgemäße Produkt keine zusätzliche Umhüllung umfasst, die Gelatine enthält.

[0025] Das Naturharz kann beispielsweise aus Resina Mastix, Resina Galbanum, Resina Dammar, Resina Ammoniacum, Euphorbium, Sandarak und Mischungen davon, sowie aus Harzprodukten, wie Kolophonium, gewählt werden. Bevorzugt ist Resina Mastix.

[0026] Der erfindungsgemäß verwendete Ausdruck "Kern" bezieht sich auf jede Art von festen, flüssigen oder pastösen Massen.

[0027] Feste Kerne umfassen Komprimat und Schüttgüter, wie Granulate und Pulver. Erfindungsgemäß versteht man unter einem Komprimat (Preßling, Formling, Preßkörper, Tablette) ein aus kristallinen, gepulverten oder granulierten Stoffen bestehendes, durch Pressen (Anwendung von Druck) in eine bestimmte Form gebrachtes Erzeugnis. Der in der vorliegenden Erfindung verwendete Begriff "Granulat" umfaßt Körner beliebiger Form, einschließlich kugelförmige Teilchen, sogenannte Pellets.

[0028] Flüssige Kerne können erfindungsgemäß aus Lösungen, Suspensionen, Emulsionen und Ölen gewählt werden.

[0029] Der Begriff "pastöse Kerne" wird erfindungsge-

maß für Festkörperdispersionen in Flüssigkeiten von teigiger Konsistenz verwendet. Diese bilden den Übergangsbereich von Suspensionen und feuchten Pulvern.

[0030] Das erfindungsgemäße Produkt umfasst Produkte aus einem festen, flüssigen oder pastösen Kern mit mindestens einer Umhüllung, die Gummi arabicum enthält, wobei die Umhüllung vorzugsweise aus Filmüberzügen, Steckkapseln und Weichkapseln gewählt wird. Insbesondere bevorzugt liegt das erfindungsgemäße Produkt in Form einer Filmtablette, einer gefüllten Steckkapsel oder einer gefüllten Weichkapsel vor.

[0031] Der Kern des erfindungsgemäßen Produkts enthält vorzugsweise mindestens einen Wirkstoff. Der Wirkstoff kann erfindungsgemäß aus natürlichen, naturidentischen und synthetischen Wirkstoffen, tierischen und pflanzlichen Präparaten und Mischungen davon gewählt werden. Die pflanzlichen Präparate können entweder aus Frischpflanzen oder Frischpflanzenteilen oder aus Drogen oder Drogenteilen hergestellt werden. Unter Drogen versteht man getrocknete Arzneipflanzen. Beispiele für pflanzliche Präparate, die erfindungsgemäß verwendet werden können, umfassen Frischblattgranulate, gegebenenfalls granuliert Extrakte, Presssäfte, etherische Öle, fette Öle, Frischpflanzendestillate und Frischpflanzenmazerate und gegebenenfalls komprimierte zerkleinerte oder ganze Drogen.

[0032] Die Pflanzen können beispielsweise aus Sanddorn, Bärlauch, Knoblauch, Queller, Kichererbsen, Meerrettich, Schilf, Mistel, Ingwer, Echinacea, Ginkgo biloba oder Ginseng gewählt werden. Beispiele für isolierte, natürliche Wirkstoffe umfassen Lecithin, Vitamine, wie Vitamin E, und Enzyme.

[0033] Der Kern kann außerdem übliche Tablettierhilfsstoffe, wie Füllstoffe, Sprengmittel, Zerfallsbeschleuniger, Bindemittel, Klebstoffe, Feuchthaltemittel, Trockenmittel, Absorptionsmittel und/oder Gleitmittel in Abhängigkeit von dem Wirkstoff enthalten.

[0034] Im folgenden wird die Erfindung anhand der bevorzugten Ausführungsformen näher erläutert.

[0035] Gemäß einer ersten Ausführungsform wird Gummi arabicum zum Umhüllen von Tabletten verwendet. Das erfindungsgemäße Produkt liegt somit beispielsweise in Form einer Filmtablette vor. Die erfindungsgemäße Filmtablette umfasst einen festen Kern, beispielsweise ein Komprimat, und mindestens einen Filmüberzug, der Gummi arabicum enthält.

[0036] Die erfindungsgemäße Filmtablette kann beispielsweise durch ein Verfahren hergestellt werden, das die folgenden Schritte umfasst:

- a) Herstellen eines Kerns;
- b) Herstellen mindestens einer Überzugslösung, die ein Lösungsmittel und Gummi arabicum enthält;
- c) Umhüllen des Kerns mit der Überzugslösung; und
- d) Trocknen der Umhüllung.

[0037] Erfindungsgemäß können die Schritte (b) bis (d) mindestens einmal wiederholt werden, um Filmtabletten mit mindestens zwei Gummi arabicum enthaltenden Umhüllungen herzustellen.

[0038] Wenn die erfindungsgemäße Filmtablette zusätzlich zu der mindestens eine Gummi arabicum enthaltenden Umhüllung noch eine mindestens ein Naturharz enthaltende Umhüllung aufweisen soll, umfaßt das erfindungsgemäße Verfahren vorzugsweise außerdem die folgenden Schritte (e) bis (g), die vor Schritt (b) und/oder im Anschluss an Schritt (d) des vorher beschriebenen Verfahrens durchgeführt werden können:

(e) Herstellen mindestens einer Überzugslösung, die ein Lösungsmittel und ein Naturharz enthält; und/oder Herstellen mindestens einer Naturharz enthaltenden Schmelze;

(f) Umhüllen des Kerns oder des umhüllten Kerns mit der Überzugslösung oder Schmelze; und

(g) Trocknen oder Abkühlen der Umhüllung.

[0039] Erfindungsgemäß ist es auch möglich, die Schritte (e) bis (g) mindestens einmal zu wiederholen, um Filmtabletten mit mindestens zwei mindestens ein Naturharz enthaltenden Umhüllungen herzustellen. Dabei können die Naturharz enthaltenden Lösungen oder Schmelzen bei der wiederholten Durchführung der Schritte (e) bis (g) gleich oder verschieden sein wie bei der ersten Durchführung.

[0040] Ferner ist es erfindungsgemäß möglich, die Schrittfolgen (b) bis (d) und (e) bis (g) abwechselnd zu wiederholen, um Filmtabletten mit mehreren Umhüllungen herzustellen, die abwechselnd Gummi arabicum und mindestens ein Naturharz enthalten. Die äußerste Schicht kann je nach Verwendungszweck ein Naturharz oder Gummi arabicum enthalten. Vorzugsweise enthält die äußerste Schicht Gummi arabicum.

[0041] Die Durchführung der Schritte (e) bis (g) kann wie in DE-A-197 28 249 beschrieben, erfolgen. Die Zusammensetzung und Art der Herstellung der Überzugslösung oder Schmelze in Schritt (e) ist wie in DE-A-197 28 249 mit Bezug auf Filmtabletten beschrieben. Wenn die Schritte (e) bis (g) in der vorliegenden Erfindung nach Schritt (d) durchgeführt werden, d. h. wenn eine mindestens ein Naturharz enthaltende Umhüllung über einer Gummi arabicum enthaltenden Umhüllung aufgetragen wird, ist es bevorzugt, daß die Temperatur der das Naturharz enthaltenden Lösung oder Schmelze niedriger ist als 90°C, um eine Zersetzung des Gummi arabicum zu vermeiden.

[0042] Das genannte Verfahren eignet sich nicht nur zum Überziehen von Filmtabletten, sondern auch zum Überziehen von Granulaten und Pellets, die ebenfalls als Kernmaterial verwendet werden können.

[0043] Der Kern der erfindungsgemäßen Filmtablette kann durch übliche Tablettierverfahren hergestellt werden. Die Form des Kerns ist nicht kritisch. Bevorzugt sind bikonvexe Formen, deren Wölbungsradien und Steghöhen nicht beschränkt sind, Oblong-Formen und Kugeln.

[0044] Der Kern der erfindungsgemäßen Filmtablette enthält vorzugsweise mindestens einen Wirkstoff. Dieser kann aus den vorstehend angegebenen Wirkstoffen gewählt werden.

[0045] Der Kern kann außerdem übliche Tablettierhilfsstoffe enthalten, die aus den vorstehend angegebenen gewählt werden können.

[0046] Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Filmtablette wird ein oben beschriebener Kern mit mindestens einer Schicht überzogen, die Gummi arabicum enthält. Die erfindungsgemäße Filmtablette kann außerdem mindestens eine weitere Umhüllung umfassen, die mindestens ein Naturharz enthält.

[0047] Das Gummi arabicum und die Naturharze können als solche oder in gereinigter Form eingesetzt werden, wobei die gereinigte Form bevorzugt ist. Die Reinigung kann durch übliche Verfahren erfolgen.

[0048] Erfindungsgemäß können verschiedene Sorten von Gummi arabicum, d. h. Exsudate verschiedener Akazienarten verwendet werden. Vorzugsweise werden aus Acacia senegal, Acacia seyal, Acacia karroo, Acacia laeta gewonnenes Gummi arabicum und Mischungen davon eingesetzt. Besonders bevorzugt wird aus Acacia Senegal gewonnenes Gummi arabicum eingesetzt.

[0049] Gemäß einer ersten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird der Kern mit mindestens einer Überzugslösung umhüllt, die ein Lösungsmittel und Gummi arabicum enthält.

[0050] Die Überzugslösung, welche Gummi arabicum enthält, kann beispielsweise hergestellt werden durch Lösen von 2 bis 200 Gewichtsteilen Gummi arabicum pro 100 Gewichtsteile des Lösungsmittels. Bevorzugt sind 10 bis 150 Gewichtsteile Gummi arabicum pro 100 Gewichtsteile des Lösungsmittels.

[0051] Das Lösungsmittel zur Herstellung der Gummi arabicum enthaltenden Lösung kann aus Wasser, Alkoholen, wie Ethanol, und Polyolen, wie Glykolen, z. B. Ethylenglykol, und Glycerin, und Mischungen davon, gewählt werden. Bevorzugt sind Wasser und Mischungen aus Wasser und Polyolen, wie Glycerin.

[0052] Die Gummi arabicum enthaltende Überzugslösung kann noch weitere Substanzen enthalten, welche beispielsweise als Weichmacher fungieren oder die Magensaftresistenz bzw. -löslichkeit steuern und/oder eine verzögerte Wirkstofffreigabe ermöglichen (Retardformen). Beispiele für die weiteren Substanzen sind Wachse, z. B. Bienenwachs, Schellack, Fettsäureester, Lactose, Stearinsäure und deren Salze, z. B. Magnesiumstearat, Polyethylenglykole (Macrogole), beispielsweise mit einem Molekulargewicht von 200 bis 20.000, hochdisperse Kieselsäure und Polyole, z. B. Glycerin und Sorbit.

[0053] Die weiteren Substanzen werden vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 100 Gewichtsteilen, insbesondere von 5 bis 80 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Gummi arabicum verwendet.

[0054] Ferner können der erfindungsgemäß verwendbaren, Gummi arabicum enthaltenden Lösung wahlweise Undurchsichtigkeit bewirkende oder färbende Agenzien, wie Titandioxid oder Eisenoxid, und/oder andere pharmazeutisch verträgliche Farbstoffe zugesetzt werden. Diese Agenzien werden üblicherweise in Mengen von 0,10 bis 2,0 Gewichtsteilen, vorzugsweise in Mengen von 0,25 bis 1,0 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Gummi arabicum verwendet.

[0055] Die Kerne können mit Hilfe üblicher Verfahren und Apparaturen zur Herstellung von Filmtabletten mit der Überzugslösung, die ein organisches Lösungsmittel und Gummi arabicum enthält, überzogen und getrocknet werden. Beispielsweise erfolgt das 'Umhüllen der Kerne in einem Dragierkessel, oder die Gummi arabicum enthaltende Überzugslösung wird auf die Kerne aufgesprüht.

[0056] Im folgenden werden die Überzugslösung, die ein Lösungsmittel und mindestens ein Naturharz enthält, und die mindestens ein Naturharz enthaltende Schmelze näher beschrieben, die erfindungsgemäß zusätzlich zum Umhüllen von Kernen verwendet werden können.

[0057] Die Überzugslösung, die mindestens ein Naturharz enthält, kann beispielsweise hergestellt werden durch Lösen von 2 bis 200 Gewichtsteilen Naturharz pro 100 Gewichtsteile des organischen Lösungsmittels. Bevorzugt sind 10 bis 150 Gewichtsteile Naturharz pro 100 Gewichtsteile des organischen Lösungsmittels.

[0058] Als organische Lösungsmittel für die Überzugslösung, die mindestens ein Naturharz enthält, können beispielsweise Ether, wie Diethylether; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und Isopropanol; Ketone, wie Aceton und Ethylmethylketon; Kohlenwasserstoffe, wie Petroether mit verschiedenen Siedebereichen; chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform und Methylenchlorid; und Ester, wie Essigsäureethylester, sowie Mischungen davon verwendet werden. Außerdem können die organischen Lösungsmittel in Mischungen mit Wasser verwendet werden. Bevorzugt

sind Ethanol und Mischungen aus Alkoholen mit Wasser oder Aceton mit Wasser.

[0059] Die Überzugslösung, die mindestens ein Naturharz enthält, kann noch weitere Substanzen enthalten, um beispielsweise die Magensaftresistenz bzw. -löslichkeit zu steuern und/oder eine verzögerte Wirkstofffreigabe zu ermöglichen (Retardformen). Beispiele für die weiteren Substanzen sind Wachse, z. B. Bienenwachs, Schellack, Fettsäureester, Lactose, Weinsäure und deren Salze, Stearinsäure und deren Salze, z. B. Magnesiumstearat, Polyethylenglykole (Macrogole), beispielsweise mit einem Molekulargewicht von 200 bis 20.000, hochdisperse Kieselsäure und Polyole, z. B. Glycerin und Sorbit. Die weiteren Substanzen werden vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 75 Gewichtsteilen, insbesondere von 5 bis 50 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Naturharz verwendet.

[0060] Undurchsichtigkeit bewirkende oder färbende Agenzien, wie Titandioxid oder Eisenoxid, und/oder andere pharmazeutisch verträgliche Farbstoffe können wahlweise ebenfalls in der Überzugslösung, die mindestens ein Naturharz enthält, enthalten sein. Diese Agenzien werden üblicherweise in Mengen von 0,10 bis 2,0 Gewichtsteilen, vorzugsweise in Mengen von 0,25 bis 1,0 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Naturharz verwendet.

[0061] Die erfindungsgemäß verwendbare, mindestens ein Naturharz enthaltende Schmelze kann durch Erwärmen von einzelnen Naturharzen oder von Naturharz-Mischungen hergestellt werden. Die Naturharz-Schmelze kann erfindungsgemäß als solche verwendet werden. Der Schmelze können aber auch weitere Substanzen zugesetzt werden, um beispielsweise die Magensaftresistenz bzw. -löslichkeit zu steuern und/oder eine verzögerte Wirkstofffreigabe zu ermöglichen. Beispiele für diese Substanzen sind Wachse, z. B. Bienenwachs, Schellack, Fettsäureester, Lactose, Weinsäure und deren Salze, Stearinsäure und deren Salze, z. B. Magnesiumstearat, Polyethylenglykole (Macrogole), beispielsweise mit einem Molekulargewicht von 200 bis 20.000, hochdisperse Kieselsäure und Polyole, z. B. Glycerin und Sorbit. Diese weiteren Substanzen werden beispielsweise in einer Menge von 1 bis 100 Gewichtsteilen, vorzugsweise von 5 bis 80 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Naturharz verwendet.

[0062] Ferner können der mindestens ein Naturharz enthaltenden Schmelze wahlweise Undurchsichtigkeit bewirkende oder färbende Agenzien, wie Titandioxid oder Eisenoxid, und/oder andere pharmazeutisch verträgliche Farbstoffe zugesetzt werden. Diese Agenzien werden üblicherweise in Mengen von 0,10 bis 2,0 Gewichtsteilen, vorzugsweise in Mengen von 0,25 bis 1,0 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Naturharz verwendet.

[0063] Die Kerne können mit Hilfe üblicher Verfahren und Apparaturen zur Herstellung von Filmtabletten mit der Überzugslösung, die ein organisches Lösungsmittel und mindestens ein Naturharz enthält, bzw. der Naturharz-Schmelze überzogen und getrocknet bzw. abgekühlt werden. Beispielsweise erfolgt das Umhüllen der Kerne in einem Dragierkessel oder die Überzugslösung oder die Naturharz-Schmelze wird auf die Kerne aufgesprüht.

[0064] Verfahren und Apparaturen zur Herstellung von Filmtabletten werden beispielsweise in Bauer, Frömming, Führer, Pharmazeutische Technologie, 4. Auflage, 1993, S. 313-323, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, und in Voigt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie 1975, S. 213-222 beschrieben.

[0065] Die erfindungsgemäße Filmtablette kann nach dem Trocknen noch geglättet und/oder poliert werden. Hierzu können übliche Verfahren angewendet werden, die beispielsweise in List, Arzneiformenlehre, 4. Auflage, 1985, S.

124-127, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, beschrieben werden.

[0066] Gemäß einer zweiten erfindungsgemäßen Ausführungsform wird Gummi arabicum zur Herstellung von Weichkapseln verwendet. In diesem Fall liegt das erfindungsgemäße Produkt in Form einer gefüllten Weichkapsel aus einem Kern und mindestens einer Weichkapselhülle, die Gummi arabicum enthält, vor.

[0067] Die den Kern bzw. die Füllung der erfindungsgemäßen Weichkapsel bildende Masse kann fest, flüssig oder pastös sein. Vorzugsweise werden Massen verwendet, die in üblichen Vorrichtungen zur Weichkapselherstellung eingesetzt werden können; insbesondere bevorzugt sind Flüssigkeiten oder Pasten, es können aber auch Granulate und Pulver verwendet werden.

[0068] Insbesondere die Flüssigkeiten und Pasten müssen so gewählt werden, dass sie nicht mit der Kapselhülle reagieren. Bei wasserhaltigen Füllungen, wie wässrigen Lösungen, wässrigen Suspensionen, wasserhaltigen Emulsionen und wasserhaltigen Pasten, sind Produkte mit mehreren Kapselhüllen bevorzugt, wobei die an den Kern grenzende, innere Kapselhülle kein Gummi arabicum enthält. Als innere Kapselhülle wird in diesem Fall vorzugsweise eine Schicht gewählt, die mindestens ein Naturharz enthält. Das Naturharz kann beispielsweise aus Resina Mastix, Resina Galbanum, Resina Dammar, Resina Ammoniacum, Euphorbium, Sandarak und Mischungen davon, sowie aus Harzprodukten, wie Kolophonum, gewählt werden. Bevorzugt ist Resina Mastix. Da das an den Kern dieser Produkte angrenzende Naturharz dieser Produkte wasserunlöslich ist, kann die erfindungsgemäße Weichkapsel auch eine wasserhaltige Füllung enthalten.

[0069] Wenn erfindungsgemäße Weichkapseln, die keine wasserbeständige innere Schicht aufweisen, mit wasserhaltigen Füllungen gefüllt werden sollen, d. h. mit Füllungen, die die Kapselhülle an- oder auflösen, können die wasserhaltigen Füllungen durch Aufnehmen auf Trägerstoffe, wie Dextrine oder hochdisperse Kieselsäure, inaktiviert werden.

[0070] Die erfindungsgemäße Weichkapsel kann beispielsweise durch ein Verfahren hergestellt werden, welches die folgenden Schritte umfasst:

- Herstellen einer Lösung, die ein Lösungsmittel und Gummi arabicum enthält;
- Ausgießen der Gummi arabicum enthaltenden Lösung in zwei endlose Bänder definierter Dicke;
- Einführen der beiden endlosen Bänder in eine Verkapselungsmaschine; und
- Formen, Füllen und Verschließen der Weichkapseln in der Verkapselungsmaschine.

[0071] Wenn Weichkapseln hergestellt werden, die als innere Umhüllung eine mindestens ein Naturharz enthaltende Schicht aufweisen, kann auf die Seite der beiden endlosen Gummi arabicum enthaltenden Bänder, die der Oberfläche der Verkapselungsmaschine abgewandt und der Füllung zugewandt ist, eine Schicht aufgebracht werden die mindestens ein Naturharz enthält. Diese Schicht kann auf die Gummi arabicum enthaltenden Bänder in Form einer Lösung oder einer Schmelze, die mindestens ein Naturharz enthält, aufgebracht werden. Die Lösung oder Schmelze hat vorzugsweise eine Temperatur von weniger als 90°C, um sicherzustellen, dass das Gummi arabicum nicht zersetzt wird. Als mindestens ein Naturharz enthaltende Lösung oder Schmelze können die verwendet werden, die gemäß DE-A-197 28 249 zur Herstellung von Weichkapseln eingesetzt werden.

[0072] Die erfindungsgemäß verwendbare, Gummi arabi-

cum enthaltende Lösung, sowie die Naturharz enthaltenden Lösungen und/oder Schmelzen sind vorzugsweise hochviskos, und liegen beispielsweise in Form einer ziehbaren, walzbaren Masse vor.

[0073] Das Gummi arabicum und die Naturharze können als solche oder in gereinigter Form eingesetzt werden, wobei die gereinigte Form bevorzugt ist. Die Reinigung kann durch übliche Verfahren erfolgen.

[0074] Erfindungsgemäß können verschiedene Sorten von Gummi arabicum, d. h. Exsudate verschiedener Akazienarten verwendet werden. Vorzugsweise werden aus Acacia senegal, Acacia seyal, Acacia karroo, Acacia laeta gewonnenes Gummi arabicum und Mischungen davon eingesetzt. Besonders bevorzugt wird aus Acacia senegal gewonnenes Gummi arabicum eingesetzt.

[0075] Die Lösung, welche Gummi arabicum enthält, kann beispielsweise hergestellt werden durch Lösen von 2 bis 200 Gewichtsteilen Gummi arabicum pro 100 Gewichtsteile des Lösungsmittels. Bevorzugt sind 10 bis 150 Gewichtsteile Gummi arabicum pro 100 Gewichtsteile des Lösungsmittels.

[0076] Das Lösungsmittel zur Herstellung der Gummi arabicum enthaltenden Lösung kann aus Wasser, Alkoholen, wie Ethanol, und Polyolen, wie Glykolen, z. B. Ethylenglykol, und Glycerin, und Mischungen davon, gewählt werden. Bevorzugt sind Wasser und Mischungen aus Wasser und Polyolen, wie Glycerin.

[0077] Die Gummi arabicum enthaltende Lösung kann noch weitere Substanzen enthalten, welche beispielsweise als Weichmacher fungieren oder die Magensaftresistenz bzw. -löslichkeit steuern und/oder eine verzögerte Wirkstofffreigabe ermöglichen (Retardformen). Beispiele für die weiteren Substanzen sind Wachse, z. B. Bienenwachs, Schellack, Fettsäureester, Lactose, Stearinsäure und deren Salze, z. B. Magnesiumstearat, Polyethylenglykole (Macrogole), beispielsweise mit einem Molekulargewicht von 200 bis 20.000, hochdisperse Kieselsäure und Polyole, z. B. Glycerin und Sorbit.

[0078] Die weiteren Substanzen werden vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 100 Gewichtsteilen, insbesondere von 5 bis 80 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Gummi arabicum verwendet.

[0079] Undurchsichtigkeit bewirkende oder färbende Agenzien, wie Titandioxid oder Eisenoxid, und/oder andere pharmazeutisch verträgliche Farbstoffe können wahlweise ebenfalls in der Lösung enthalten sein. Diese Agenzien werden üblicherweise in Mengen von 0,10 bis 2,0 Gewichtsteilen, vorzugsweise in Mengen von 0,25 bis 1,0 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Gummi arabicum verwendet.

[0080] Im folgenden werden die Lösung, die ein Lösungsmittel und mindestens ein Naturharz enthält, und die mindestens ein Naturharz enthaltende Schmelze näher beschrieben, die vorzugsweise zur Herstellung einer weiteren Schicht der erfindungsgemäßen Weichkapsel verwendet werden.

[0081] Die mindestens ein Naturharz enthaltende Lösung kann beispielsweise durch Lösen von 2 bis 50 Gewichtsteilen des organischen Lösungsmittels pro 100 Gewichtsteile des Naturharzes hergestellt werden. Bevorzugt sind 2 bis 20 Gewichtsteile des organischen Lösungsmittels pro 100 Gewichtsteile des Naturharzes.

[0082] Als organische Lösungsmittel für die mindestens ein Naturharz enthaltende Lösung können beispielsweise Ether, wie Diethylether; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und Isopropanol; Ketone, wie Aceton und Ethylmethylketon; Kohlenwasserstoffe, wie Petrolether mit verschiedenen Siedebereichen; chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform und Methylenchlorid; und Ester, wie Essigsäureethyle-



ster, sowie Mischungen davon verwendet werden. Bevorzugt sind Ethanol, Isopropanol, Aceton und Mischungen davon.

[0083] Die mindestens ein Naturharz enthaltende Lösung kann noch weitere Substanzen enthalten, um beispielsweise die Magensaftresistenz bzw. -löslichkeit zu steuern und/oder eine verzögerte Wirkstofffreigabe zu ermöglichen (Retardformen). Beispiele für die weiteren Substanzen sind Wachse, z. B. Bienenwachs, Schellack, Fettsäureester, Lactose, Weinsäure und deren Salze, Stearinsäure und deren Salze, z. B. Magnesiumstearat, Polyethylenglykole (Macrogole), beispielsweise mit einem Molekulargewicht von 200 bis 20.000, hochdisperse Kieselsäure und Polyole, z. B. Glycerin und Sorbit.

[0084] Die weiteren Substanzen werden vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 75 Gewichtsteilen, insbesondere von 5 bis 50 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Naturharz verwendet.

[0085] Undurchsichtigkeit bewirkende oder färbende Agenzien, wie Titandioxid oder Eisenoxid, und/oder andere pharmazeutisch verträgliche Farbstoffe können wahlweise ebenfalls in der mindestens ein Naturharz enthaltenden Lösung enthalten sein. Diese Agenzien werden üblicherweise in Mengen von 0,1 bis 2,0 Gewichtsteilen, vorzugsweise in Mengen von 0,25 bis 1,0 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Naturharz verwendet.

[0086] Die erfindungsgemäß verwendbare, mindestens ein Naturharz enthaltende Schmelze kann durch Erwärmen von einzelnen Naturharzen oder von Naturharz-Mischungen hergestellt werden. Die Naturharz-Schmelze kann erfindungsgemäß als solche verwendet werden. Der Schmelze können aber auch weitere Substanzen zugesetzt werden, um beispielsweise die Magensaftresistenz bzw. -löslichkeit zu steuern und/oder eine verzögerte Wirkstofffreigabe zu ermöglichen. Beispiele für diese Substanzen sind Wachse, z. B. Bienenwachs, Schellack, Fettsäureester, Lactose, Weinsäure und deren Salze, Stearinsäure und deren Salze, z. B. Magnesiumstearat, Polyethylenglykole (Macrogole), beispielsweise mit einem Molekulargewicht von 200 bis 20.000, hochdisperse Kieselsäure und Polyole, z. B. Glycerin und Sorbit. Diese weiteren Substanzen werden beispielsweise in einer Menge von 1 bis 100 Gewichtsteilen, vorzugsweise von 5 bis 80 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Naturharz verwendet.

[0087] Ferner können der mindestens ein Naturharz enthaltenden Schmelze wahlweise Undurchsichtigkeit bewirkende oder färbende Agenzien, wie Titandioxid oder Eisenoxid, und/oder andere pharmazeutisch verträgliche Farbstoffe zugesetzt werden. Diese Agenzien werden üblicherweise in Mengen von 0,1 bis 2,0 Gewichtsteilen, vorzugsweise in Mengen von 0,25 bis 1,0 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Naturharz verwendet.

[0088] Die Naturharzlösung bzw. -schmelze ist vorzugsweise hochviskos, und liegt beispielsweise in Form einer ziehbaren, walzbaren Masse vor.

[0089] Aus einer Gummi arabicum enthaltenden Lösung werden zwei endlose Bänder definierter Dicke durch Ausgießen der Lösung hergestellt. Die Dicke beträgt vorzugsweise 75 bis 500 µm, insbesondere 100 bis 300 µm. Hierzu können übliche Vorrichtungen verwendet werden, auf denen Gelatinelösungen zu entsprechenden Bändern verarbeitet werden, wobei die Vorrichtungen gegebenenfalls auf die Eigenschaften der Gummi arabicum enthaltenden Lösung eingestellt werden müssen. Auf die Bänder aus einer Schicht, die Gummi arabicum enthält, kann außerdem eine Schicht aufgebracht werden, die mindestens ein Naturharz enthält, wie vorstehend beschrieben wird. Die beiden endlosen Bänder werden dann in eine übliche Verkapselungsmaschine

eingeführt, mit der auch Gelatine kapseln hergestellt werden können. In der Verkapselungsmaschine werden die erfindungsgemäßen Weichkapseln in einem Arbeitsgang geformt, gefüllt und verschlossen. Wenn zur Herstellung der erfindungsgemäßen Weichkapseln Bänder verwendet werden, die eine Gummi arabicum enthaltende Schicht und eine mindestens ein Naturharz enthaltende Schicht aufweisen, werden die beiden endlosen Bänder so in die Verkapselungsmaschine eingeführt, dass die Schicht, welche Gummi arabicum enthält, den Bauteilen der Verkapselungsmaschine zugewandt ist.

[0090] Verfahren und Apparaturen zur Herstellung von Weichgelatine kapseln die analog für die Herstellung der erfindungsgemäßen Weichkapseln verwendet werden können, werden beispielsweise in Bauer, Frömming, Führer, Pharmazeutische Technologie, 4. Auflage, 1993, S. 330-334, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, und in Voigt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie 1975, S. 231-235 beschrieben.

[0091] Die erfindungsgemäßen Weichkapseln können auf verschiedene Arten nachbehandelt werden. Die einfachste Nachbehandlung ist das Bedrucken von Kapseln mit Farbstofflösungen, die Arzneimittelfarbstoffe enthalten, um eine bessere Identifizierung zu ermöglichen.

[0092] Die erfindungsgemäße Weichkapsel kann auch mit einer oder mehreren Umhüllungen versehen werden, die Gummi arabicum und/oder mindestens ein Naturharz enthalten. Das Verfahren zum Umhüllen der Weichkapseln entspricht dem, das vorstehend mit Bezug auf die Filmentabletten beschrieben wurde. Das heißt, die Weichkapseln können durch ein- oder mehrmaliges Durchführen der mit Bezug auf das Verfahren zur Herstellung von Filmentabletten beschriebenen Verfahrensschritte (b) bis (d) und/oder (e) bis (g) mit einer oder mehreren Umhüllungen, die unter Verwendung der mit Bezug auf Filmentabletten beschriebenen, Gummi arabicum enthaltenden Lösungen und/oder Lösungen und/oder Schmelzen, die mindestens ein Naturharz enthalten, überzogen werden.

[0093] Eine dem Arzneibuch entsprechende Magensaftresistenz der erfindungsgemäßen Weichkapsel kann nicht nur durch Einbringen von Substanzen, die die Magensaftresistenz steuern, in die Gummi arabicum enthaltende Lösung und/oder die gegebenenfalls verwendete, mindestens ein Naturharz enthaltende Lösung oder Schmelze erfolgen, wie vorstehend beschrieben wurde, sondern auch durch Umhüllung mit dünndarmlöslichen magensaftresistenten Filmbildnern, z. B. Celluloseacetatphthalat. Um ein Quellen der Gummi arabicum enthaltenden Kapselhülle zu vermeiden, kann die erfindungsgemäße Weichkapsel mit einer Umhüllung, die mindestens ein Naturharz enthält, versehen werden, bevor sie mit einem wasserlöslichen Filmbildner, wie Celluloseacetatphthalat, überzogen wird.

[0094] Gemäß einer dritten erfindungsgemäßen Ausführungsform wird Gummi arabicum zur Herstellung von Steckkapseln verwendet. Erfindungsgemäß wird eine Steckkapsel-Leerhülle, die Gummi arabicum enthält, sowie eine gefüllte Steckkapsel zur Verfügung gestellt.

[0095] Erfindungsgemäße Steckkapsel-Leerhüllen können in Analogie zu Gelatine-Steckkapseln nach bekannten Tauchverfahren hergestellt werden. Verfahren und Apparaturen zur Herstellung von Steckkapsel-Leerhüllen werden detaillierter beispielsweise in Bauer, Frömming, Führer, Pharmazeutische Technologie, 4. Auflage, 1993, S. 325-326, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, und in Voigt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie 1975, S. 232-233 beschrieben.

[0096] Die Steckkapsel-Leerhüllen können erfindungsgemäß durch ein Verfahren hergestellt werden, das die folgen-

den Schritte umfaßt:

- Herstellen einer Lösung, die ein Lösungsmittel und Gummi arabicum enthält; und
- Eintauchen von Tauchstiften zur Herstellung von Steckkapseln in die Gummi arabicum enthaltende Lösung.

[0097] Die erfindungsgemäße Steckkapsel-Leerhülle kann auf der Außenseite auf der Gummi arabicum enthaltenden Schicht einen Überzug aufweisen, der mindestens ein Naturharz enthält. Das Naturharz kann beispielsweise aus Resina Mastix, Resina Galbanum, Resina Dammar, Resina Ammoniacum, Euphorbium, Sandarak und Mischungen davon, sowie aus Harzprodukten, wie Kolophonium, gewählt werden. Bevorzugt ist Resina Mastix. Dieser mindestens ein Naturharz enthaltende Überzug kann dadurch auf die Außenseite der Steckkapsel-Leerhülle aufgebracht werden, dass die mit einer Schicht, die Gummi arabicum enthält, überzogenen Tauchstifte in eine Lösung oder Schmelze, die mindestens ein Naturharz enthält, eingetaucht werden.

[0098] Das Eintauchen der Tauchstifte in die Gummi arabicum enthaltende Lösung und/oder die mindestens ein Naturharz enthaltende Lösung oder Schmelze kann so oft wiederholt werden, bis der gewünschte Schichtaufbau für die erfindungsgemäße Steckkapsel erreicht ist. Wenn das Eintauchen in eine mindestens ein Naturharz enthaltende Lösung oder Schmelze mehr als einmal durchgeführt wird, können die in den einzelnen Lösungen oder Schmelzen enthaltenden Naturharze gleich oder verschieden sein.

[0099] Die Temperatur der mindestens ein Naturharz enthaltenden Lösung oder Schmelze, in die die mit einer Gummi arabicum enthaltenden Schicht überzogenen Tauchstifte eingetaucht werden, ist vorzugsweise niedriger als 90°C, um eine Zersetzung des Gummi arabicums zu vermeiden.

[0100] Das Material für die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens verwendeten Tauchstifte wird so gewählt, daß ein Verkleben mit der Gummi arabicum enthaltenden Beschichtung vermieden wird. Beispielsweise werden Tauchstifte verwendet, deren Oberfläche polierter Edelstahl oder Teflon ist. Tauchstifte mit einer Teflon-Oberfläche sind bevorzugt.

[0101] Die Weiterbehandlung der erfindungsgemäßen Steckkapsel-Leerhüllen kann analog der Herstellung von Gelatine-Steckkapseln erfolgen.

[0102] Die Gummi arabicum enthaltende Lösung zur Herstellung der erfindungsgemäßen Steckkapsel kann beispielsweise hergestellt werden durch Lösen von 2 bis 200 Gewichtsteilen Gummi arabicum pro 100 Gewichtsteile des Lösungsmittels. Bevorzugt sind 10 bis 150 Gewichtsteile Gummi arabicum pro 100 Gewichtsteile des Lösungsmittels.

[0103] Das Lösungsmittel zur Herstellung der Gummi arabicum enthaltenden Lösung kann aus Wasser, Alkoholen, wie Ethanol, und Polyolen, wie Glykolen, z. B. Ethylenglykol, und Glycerin, und Mischungen davon, gewählt werden. Bevorzugt sind Wasser und Mischungen aus Wasser und Polyolen, wie Glycerin.

[0104] Die Gummi arabicum enthaltende Lösung kann noch weitere Substanzen enthalten, welche beispielsweise als Weichmacher fungieren oder die Magensaftresistenz bzw. -löslichkeit steuern und/oder eine verzögerte Wirkstofffreigabe ermöglichen (Retardformen). Beispiele für die weiteren Substanzen sind Wachse, z. B. Bienenwachs, Schellack, Fettsäureester, Lactose, Stearinsäure und deren Salze, z. B. Magnesiumstearat, Polyethylenglykole (Macro-

gole), beispielsweise mit einem Molekulargewicht von 200 bis 20.000, hochdisperse Kieselsäure und Polyole, z. B. Glycerin und Sorbit.

[0105] Die weiteren Substanzen werden vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 100 Gewichtsteilen, insbesondere von 5 bis 80 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Gummi arabicum verwendet.

[0106] Undurchsichtigkeit bewirkende oder färbende Agenzien, wie Titandioxid oder Eisenoxid, und/oder andere pharmazeutisch verträgliche Farbstoffe können wahlweise ebenfalls in der Lösung enthalten sein. Diese Agenzien werden üblicherweise in Mengen von 0,10 bis 2,0 Gewichtsteilen, vorzugsweise in Mengen von 0,25 bis 1,0 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Gummi arabicum verwendet.

[0107] Im folgenden werden die Überzugslösung, die ein Lösungsmittel und mindestens ein Naturharz enthält, und die mindestens ein Naturharz enthaltende Schmelze näher beschrieben, die erfindungsgemäß zusätzlich zum Umbüllen von Kernen verwendet werden können.

[0108] Die Überzugslösung, die mindestens ein Naturharz enthält, kann beispielsweise hergestellt werden durch Lösen von 2 bis 200 Gewichtsteilen Naturharz pro 100 Gewichtsteile des organischen Lösungsmittels. Bevorzugt sind 10 bis 150 Gewichtsteile Naturharz pro 100 Gewichtsteile des organischen Lösungsmittels.

[0109] Als organische Lösungsmittel für die Überzugslösung, die mindestens ein Naturharz enthält, können beispielsweise Ether, wie Diethylether; Alkohole, wie Methanol, Ethanol und Isopropanol; Ketone, wie Aceton und Ethylmethylketon; Kohlenwasserstoffe, wie Petrolether mit verschiedenen Siedebereichen; chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform und Methylenchlorid; und Ester, wie Essigsäureethylester, sowie Mischungen davon verwendet werden. Außerdem können die organischen Lösungsmittel in Mischungen mit Wasser verwendet werden. Bevorzugt sind Ethanol und Mischungen aus Alkoholen mit Wasser oder Aceton mit Wasser.

[0110] Die Überzugslösung, die mindestens ein Naturharz enthält, kann noch weitere Substanzen enthalten, um beispielsweise die Magensaftresistenz bzw. -löslichkeit zu steuern und/oder eine verzögerte Wirkstofffreigabe zu ermöglichen (Retardformen). Beispiele für die weiteren Substanzen sind Wachse, z. B. Bienenwachs, Schellack, Fettsäureester, Lactose, Weinsäure und deren Salze, Stearinsäure und deren Salze, z. B. Magnesiumstearat, Polyethylenglykole (Macrogoles), beispielsweise mit einem Molekulargewicht von 200 bis 20.000, hochdisperse Kieselsäure und Polyole, z. B. Glycerin und Sorbit. Die weiteren Substanzen werden vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 75 Gewichtsteilen, insbesondere von 5 bis 50 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Naturharz verwendet.

[0111] Undurchsichtigkeit bewirkende oder färbende Agenzien, wie Titandioxid oder Eisenoxid, und/oder andere pharmazeutisch verträgliche Farbstoffe können wahlweise ebenfalls in der Überzugslösung, die mindestens ein Naturharz enthält, enthalten sein. Diese Agenzien werden üblicherweise in Mengen von 0,10 bis 2,0 Gewichtsteilen, vorzugsweise in Mengen von 0,25 bis 1,0 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Naturharz verwendet.

[0112] Die erfindungsgemäß verwendbare, mindestens ein Naturharz enthaltende Schmelze kann durch Erwärmen von einzelnen Naturharzen oder von Naturharz-Mischungen hergestellt werden. Die Naturharz-Schmelze kann erfindungsgemäß als solche verwendet werden. Der Schmelze können aber auch weitere Substanzen zugesetzt werden, um beispielsweise die Magensaftresistenz bzw. -löslichkeit zu steuern und/oder eine verzögerte Wirkstofffreigabe zu ermöglichen. Beispiele für diese Substanzen sind Wachse,



z. B. Bienenwachs, Schellack, Fettsäureester, Lactose, Weinsäure und deren Salze, Stearinsäure und deren Salze, z. B. Magnesiumstearat, Polyethylenglykole (Macrogole), beispielsweise mit einem Molekulargewicht von 200 bis 20.000, hochdisperse Kieselsäure und Polyole, z. B. Glycerin und Sorbit. Diese weiteren Substanzen werden beispielsweise in einer Menge von 1 bis 100 Gewichtsteilen, vorzugsweise von 5 bis 80 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Naturharz verwendet.

[0113] Ferner können der mindestens ein Naturharz enthaltenden Schmelze wahlweise Undurchsichtigkeit bewirkende oder färbende Agenzien, wie Titandioxid oder Eisenoxid, und/oder andere pharmazeutisch verträgliche Farbstoffe zugesetzt werden. Diese Agenzien werden üblicherweise in Mengen von 0,10 bis 2,0 Gewichtsteilen, vorzugsweise in Mengen von 0,25 bis 1,0 Gewichtsteilen, pro 100 Gewichtsteile Naturharz verwendet.

[0114] Das Gummi arabicum und die Naturharze können als solche oder in gereinigter Form eingesetzt werden, wobei die gereinigte Form bevorzugt ist. Die Reinigung kann durch übliche Verfahren erfolgen.

[0115] Erfindungsgemäß können verschiedene Gummi arabicum Sorten, d. h. Exsudate verschiedener Akazienarten verwendet werden. Bevorzugt werden aus *Acacia senegal*, *Acacia seyal*, *Acacia karroo*, *Acacia laeta* gewonnenes Gummi arabicum und Mischungen davon eingesetzt. Besonders bevorzugt wird aus *Acacia senegal* gewonnenes Gummi arabicum eingesetzt.

[0116] Die erfindungsgemäßen Steckkapsel-Leerhüllen können durch übliche Verfahren von Hand oder maschinell gefüllt werden.

[0117] Verfahren und Apparaturen zum Füllen von Steckkapseln werden beispielsweise in Bauer, Frömming, Führer, Pharmazeutische Technologie, 4. Auflage, 1993, S. 327, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York beschrieben.

[0118] Steckkapseln sind besonders zur Aufnahme von Pulvern, Granulaten und Pellets geeignet. Sie können aber auch mit Tabletten, kleineren Kapseln, pastösen oder flüssigen Füllgütern gefüllt werden. Die erfindungsgemäßen Steckkapseln können auch mit geeigneten Mischungen von Pulvern, Granulaten, Pellets, Tabletten, kleineren Steckkapseln und/oder Weichkapseln gefüllt werden, in Abhängigkeit von der gewünschten Applikation.

[0119] Mit Flüssigkeiten oder luftempfindlichen Substanzen gefüllte Steckkapseln werden vorzugsweise hermetisch verschlossen, z. B. mit einer Banderole aus einer Gummi arabicum enthaltenden Lösung, die zwischen Kapselunterteil und Kapseloberteil angebracht wird.

[0120] Die erfindungsgemäßen gefüllten Steckkapseln können auf verschiedene Arten nachbehandelt werden. Die einfachste Nachbehandlung ist das Bedrucken von Kapseln mit Farbstofflösungen, die Arzneimittelfarbstoffe enthalten, um eine bessere Identifizierung zu ermöglichen.

[0121] Eine dem Arzneibuch entsprechende Magensaftresistenz der erfindungsgemäßen Steckkapsel kann nicht nur durch Einbringen von Substanzen, die die Magensaftresistenz steuern, in die Gummi arabicum enthaltende Lösung und/oder die gegebenenfalls verwendete, mindestens ein Naturharz enthaltende Lösung oder Schmelze erfolgen, wie vorstehend beschrieben wurde, sondern auch durch Umhüllung mit dünn darmlöslichen magensaftresistenten Filmbildnern, z. B. Celluloseacetatphthalat. Um ein Quellen der Gummi arabicum enthaltenden Kapselhülle zu vermeiden, kann die erfindungsgemäße Steckkapsel mit einer Umhüllung, die mindestens ein Naturharz enthält, versehen werden, bevor sie mit einem wasserlöslichen Filmbildner, wie Celluloseacetatphthalat, überzogen wird.

[0122] Das erfindungsgemäße Produkt aus einem Kern

und mindestens einer Umhüllung, die Gummi arabicum enthält, und die erfindungsgemäße Steckkapsel-Leerhülle, die Gummi arabicum enthält, haben gegenüber den bisher bekannten Produkten folgende Vorteile:

– Die erfindungsgemäßen Produkte können bevorzugt auch ohne den Einsatz von organischen Lösungsmitteln aus Gummi arabicum enthaltenden, wässrigen Lösungen hergestellt werden. Dadurch sind Umhüllungen zugänglich, die frei von Lösungsmittelrückständen sind.

– Wässrige Gummi arabicum enthaltende Lösungen trocknen schnell und vollständig. Dadurch wird ein Verkleben der erfindungsgemäßen Produkte nach der Herstellung vermieden. Ausserdem sind langwierige Trocknungsprozesse im Gegensatz zu Produkten mit Umhüllungen, die aus Naturharz-Lösungen hergestellt werden, nicht notwendig.

– In Gummi arabicum enthaltende Lösungen, können große Mengen an Füllstoffen und anderen Substanzen eingearbeitet werden. Dadurch kann die Magensaftresistenz bzw. -löslichkeit der erfindungsgemäßen Produkte leicht gesteuert werden. Ferner ist es dadurch leicht möglich, Produkte mit verzögerter bzw. gesteuerter Wirkstoffabgabe, sogenannte Retardformen, herzustellen.

– Bei wasserhaltigen Füllungen, insbesondere von Weichkapseln, wie wässrigen Lösungen, wässrigen Suspensionen, wasserhaltigen Emulsionen und wasserhaltigen Pasten, sind Produkte mit mehreren Kapselhüllen bevorzugt, wobei die an den Kern angrenzende innere Kapselhülle kein Gummi arabicum enthält. Da das in diesen Produkten in der an den Kern angrenzenden Kapselhülle enthaltene Naturharz wasserunlöslich ist, kann die erfindungsgemäße Weichkapsel – im Gegensatz zur Gelatinekapsel – eine Füllung enthalten, die wasserhaltig ist. Durch die Verwendung von Gummi arabicum zur Herstellung von Weichkapseln kann ein Verkleben der Kapselwand mit der Kapselform vermieden werden.

– Durch die Verwendung von Gummi arabicum zur Herstellung von Steckkapseln kann ein Verkleben der Tauchstifte mit der Kapselwand vermieden werden.

– Durch die Verwendung von Gummi arabicum sind erfindungsgemäße Produkte zugänglich, deren Umhüllungen sich unabhängig vom pH-Wert auflösen und so eine rasche Wirkstoffabgabe ermöglichen.

– Die erfindungsgemäßen Produkte, deren äußere Umhüllung Gummi arabicum enthält, quellen bei der oralen Einnahme durch Einwirkung von Speichel leicht an und sind dadurch leichter zu schlucken als vergleichbare Produkte gemäß DE-A-197 28 249, deren äußere Umhüllung ein wasserunlösliches Naturharz enthält.

[0123] Die nachstehenden Beispiele erläutern die Erfindung.

#### Beispiel 1

[0124] Eine Gummi arabicum enthaltende Lösung wurde durch Quellen von 400 g pulverisiertem Gummi arabicum in 600 g eines Gemischs aus 75 Gewichtsteilen Wasser und 25 Gewichtsteilen Glycerin und anschließendem Erwärmen auf 30 bis 40°C hergestellt.

[0125] 370,0 mg einer Füllgut-Zubereitung wurde durch Mischen von 200,0 mg granuliertem Bärlauchpulver, 105,0 mg mikrokristalliner Cellulose und 65,0 mg Johannisbrotkernmehl hergestellt.

[0126] Die Herstellung von Kapselböden und Kapselkappen erfolgte nach dem Tauchverfahren, indem mit Teflon-Tauchstiften besetzte Metallstäbe, wie sie üblicherweise zur Herstellung von Hartgelatine Kapseln verwendet werden, in die Gummi arabicum enthaltende Lösung (60°C) eingetaucht und wieder herausgezogen wurden. Zur Sicherstellung einer gleichmäßigen Verteilung der Lösung auf den Tauchstiften wurden die Metallstäbe 2 mal um ihre Längsachse gedreht. Anschließend wurden die überzogenen Tauchstifte im Warmluftstrom (bei etwa 70°C und etwa 20% relativer Feuchtigkeit) für 1–2 Stunden getrocknet. Zur Weiterverarbeitung wurden die Kapselböden beziehungsweise Kapselkappen von den Tauchstiften abgezogen und mit einem Abfüllgerät, wie es üblicherweise zur Herstellung von Hartgelatine Kapseln verwendet wird, wurden die Kapselböden mit der Füllgut-Zubereitung befüllt und mit den Kapselkappen verschlossen.

#### Beispiel 2

[0127] Für die Herstellung einer Mastix-Lösung wurden 20 g Mastix in 100 g Ethanol gequollen und unter Erwärmen auf 40 bis 50°C gelöst. Der Lösung wurde anschließend noch 0,40 g Weinsäure, 2,00 g Macrogol 4000 und 7,60 g Talkum zugesetzt und gelöst beziehungsweise suspendiert. [0128] Die gemäß Beispiel 1 hergestellten überzogenen und getrockneten Tauchstifte wurden vor ihrer Weiterverarbeitung in die Mastix-Lösung (80°C) eingetaucht und wieder herausgezogen. Zur Sicherstellung einer gleichmäßigen Verteilung der Lösung auf den überzogenen Tauchstiften wurden die Metallstäbe 2 mal um ihre Längsachse gedreht. Anschließend wurden die zweimal überzogenen Tauchstifte im Warmluftstrom (bei etwa 70°C und etwa 20% relativer Feuchtigkeit) für 3–6 Stunden getrocknet. Die Weiterverarbeitung erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben. [0129] Die gemäß den Beispielen 1 und 2 erhaltenen Kapselböden und Kapselkappen hatten hervorragende Eigenschaften bezüglich Aussehen, Klebrigkeit, Sprödigkeit und Filmoberfläche und ließen sich sehr leicht von den Tauchstiften trennen.

#### Patentansprüche

1. Produkt aus einem Kern und mindestens einer Umhüllung, die Gummi arabicum enthält.
2. Produkt nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umhüllung ein Filmüberzug, eine Steckkapsel oder eine Weichkapsel ist.
3. Produkt nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern fest, flüssig oder pastös ist.
4. Produkt nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern aus Tablettenkernen, Granulaten, Pellets und Mischungen davon gewählt wird.
5. Produkt nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Kern aus Lösungen, Suspensionen, Emulsionen und Ölen gewählt wird.
6. Produkt nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in Form einer Filmtablette.
7. Produkt nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in Form einer gefüllten Steckkapsel.
8. Produkt nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in Form einer gefüllten Weichkapsel.
9. Produkt nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Produkt mindestens eine weitere Umhüllung, enthaltend ein Naturharz, umfaßt.
10. Produkt nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet,

net, daß das Naturharz aus Resina Mastix, Resina Galbanum, Resina Dammar, Resina Ammoniacum, Euphorbium, Sandarak und Mischungen davon gewählt wird.

11. Steckkapsel-Leerhülle, die Gummi arabicum enthält.

12. Steckkapsel-Leerhülle nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Steckkapsel-Leerhülle mindestens eine weitere Umhüllung, enthaltend ein Naturharz, umfaßt.

13. Steckkapsel-Leerhülle nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Naturharz aus Resina Mastix, Resina Galbanum, Resina Dammar, Resina Ammoniacum, Euphorbium, Sandarak und Mischungen davon gewählt wird.

14. Verfahren zur Herstellung einer Filmtablette nach Anspruch 6, umfassend die Schritte:

- a) Herstellen eines Kerns;
- b) Herstellen einer Überzugslösung, die ein Lösungsmittel und Gummi arabicum enthält;
- c) Umhüllen des Kerns mit der Überzugslösung; und
- d) Trocknen der Umhüllung.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Schritte (b) bis (d) mindestens einmal wiederholt werden.

16. Verfahren zur Herstellung einer Filmtablette nach Anspruch 14 oder 15, umfassend die folgenden weiteren Schritte (e) bis (g), die vor Schritt (b) oder im Anschluß an Schritt (d) durchgeführt werden:

- e) Herstellen einer Überzugslösung, die ein Lösungsmittel und mindestens ein Naturharz enthält; und/oder
- Herstellen einer ein Naturharz enthaltenden Schmelze;
- f) Umhüllen des Kerns oder umhüllten Kerns mit der Überzugslösung oder Schmelze; und
- g) Trocknen oder Abkühlen der Umhüllung.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Schritte (e) bis (g) mindestens einmal wiederholt werden.

18. Verfahren zur Herstellung einer Weichkapsel nach Anspruch 8, umfassend die Schritte:

- Herstellen einer Lösung, die ein Lösungsmittel und Gummi arabicum enthält;
- Ausgießen der Gummi arabicum enthaltenden Lösung in zwei endlose Bänder definierter Dicke;
- Einführen der beiden endlosen Bänder in eine Verkapselungsmaschine; und
- Formen, Füllen und Verschließen der Weichkapseln in der Verkapselungsmaschine.

19. Verfahren zur Herstellung einer Steckkapsel-Leerhülle nach Anspruch 11, umfassend die Schritte:

- Herstellen einer Lösung, die ein Lösungsmittel und Gummi arabicum enthält, und
- Eintauchen von Tauchstiften zur Herstellung von Steckkapseln in die Gummi arabicum enthaltende Lösung.

20. Verfahren nach Anspruch 19 umfassend den weiteren Schritt:

- Eintauchen der mit einer Schicht, die Gummi arabicum enthält, überzogenen Tauchstifte in eine Lösung oder Schmelze, die mindestens ein Naturharz enthält.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel für die Gummi arabicum enthaltende Lösung aus Wasser, Alkoholen, Polyolen und Mischungen davon gewählt

wird.

22. Verfahren nach Anspruch 16 oder 20, dadurch gekennzeichnet, daß das Naturharz aus Resina Mastix, Resina Galbanum, Resina Dammar, Resina Ammoniacum, Euphorbium, Sandarak und Mischungen davon gewählt wird. 5

23. Verwendung von Gummi arabicum zum Umhüllen von Tabletten.

24. Verwendung von Gummi arabicum zur Herstellung von Weichkapseln. 10

25. Verwendung von Gummi arabicum zur Herstellung von Steckkapseln.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65